

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(1) Publication number : 01-097626
(43) Date of publication of application : 17.04.1989

51) IntCL B29D 11/00
B29C 35/12
G02C 7/04
// B29K 96:00
B29L 11:00

(21) Application number : 63-169995 (71) Applicant : ESSILOR INTERNATL C E GEN
OPT)
(22) Date of filing : 07.07.1988 (72) Inventor : BOURSET CLAUDE
WAJS GEORGES

(30) Priority
Priority number : 87 8709619 Priority date : 07.07.1987 Priority country : FR

54) MANUFACTURE OF NATURAL PROTEIN POLYMER CONTACT LENS

57) Abstract:

PURPOSE: To prevent the deterioration under the molding temperature of hydrogel by sealing a specific amount of hydrogel into a cavity of a mold having a surface state of a lens to liquefy the same, then cooling the hydrogel in the mold to gelify the same, bringing the hydrogel into contact with a cross-linking agent to crosslink the same.

CONSTITUTION: The hydrogel is prepared by hydrating the protein polymer. Then a lens preform is made from the hydrogel at a temperature between ambient temperature and liquefying temperature of the polymer (50-80°C), and the preform is placed in the mold made of a bw-bss dielectric material. The mold comprises at least two parts which define a three-dimensional shape and a finished lens surface state. Then the hydrogel is liquefied by irradiating the mold with the electromagnetic field at a frequency between 103-1010 Hz for 5-45 seconds, then gelified by cooling the mold, and crosslinked by contact with a cross-linking agent. The hydrogel is exposed to the liquefying temperature only for a very short time during the molding process of the contact lens, so that the composition and the properties thereof are hardly deteriorated during the manufacturing of one lot of contact lenses.

(10)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許出願公告番号

特公平7-119068

(24) (44)公告日 平成7年(1995)12月20日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
B 29 D 11/00		2126-4F		
B 29 C 35/12		8927-4F		
G 02 C 7/04				
// B 29 K 96:00				
B 29 L 11:00				

請求項の数11(全 5 頁)

(21)出願番号	特願昭63-169995	(71)出願人	99999999 パツツール メリュー セロム エ ヴァ クサン フランス国 69007 リヨン アヴェニュ ー レクレール 58
(22)出願日	昭和63年(1988)7月7日	(71)出願人	99999999 イメデクス フランス国 69630 シャボノスト ゼド イ デ トロケ (番地なし)
(65)公開番号	特開平1-97626	(72)発明者	クロード プールス フランス国 94000 クレティル アレ ジボンセル 3-21
(43)公開日	平成1年(1989)4月17日	(72)発明者	ジョルジュ ワジ フランス国 94200 イヴリィ アベニュ ーダニエル カサノヴァ 69
(31)優先権主張番号	8709619	(74)代理人	弁護士 中村 錠 (外7名)
(32)優先日	1987年7月7日		
(33)優先権主張国	フランス (FR)		
			審査官 三浦 均

(54)【発明の名称】 天然タンパクポリマー製コンタクトレンズの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】生物学的タンパク材料を水和することによりヒドロゲルを形成し、次いでこのヒドロゲルから、室温～該材料の液化温度の範囲の温度にて、レンズプレフォームを形成し、次に低損失の誘導体材料で、一緒に閉じられた際にレンズの三次元形状および最終レンズの表面状態を形成する少なくとも2つの部材からなる金型内に該プレフィームを入れ、次いで該金型を周波数 10^6 ～ 10^{10} Hzの電磁場によって照射することにより該ヒドロゲルを液化し、上記金型の部材と一緒に閉じ、該ヒドロゲルを該金型内で冷却することによりゲル化し、ついで該ヒドロゲルと架橋剤とを接触させることにより該ヒドロゲルを架橋することを特徴とする、生物学的タンパクからの可撓性コンタクトレンズの製造方法。

【請求項2】上記電磁場の周波数が約2.45GHzである請

求項(1)記載の方法。

【請求項3】上記液化温度が約50～80°Cの範囲にある請求項(1)記載の方法。

【請求項4】上記生物学的タンパクポリマーがゼラチン型のポリマーである請求項(1)記載の方法。

【請求項5】上記生物学的タンパクポリマーがIV型 collagenに富むコラーゲンである請求項(1)記載の方法。

【請求項6】上記電磁場の強度が、5～45秒間の照射時間後に上記液化温度を達成する値に調節される請求項(1)記載の方法。

【請求項7】上記照射時間が10～30秒の範囲内にある請求項(6)記載の方法。

【請求項8】上記プレフォームを、最終的なレンズに対応する有効領域を取り巻くフランジを備えるように形成

し、該プレフォームの重量が該最終的なレンズの重量よりも20~40%高い請求項(1)記載の方法。

【請求項9】上記プレフォームを、上記最終的なレンズの最大厚さ近傍の厚さのヒドロゲルの板から円形部分を切り出すことにより形成し、該プレフォームの体積が該最終レンズの体積よりも大きい請求項(1)記載の方法。

【請求項10】上記プレフォームを上記最終的なレンズの体積と実質的に等しく構成し、該プレフォームの重量が2~4%だけ該最終的なレンズよりも大きい請求項(1)記載の方法。

【請求項11】上記プレフォームが、その面の少なくとも一方で、その周辺部全体に亘り突出する合成ポリマーのフィルムを備え、該フィルムが上記タンパクポリマーに対するよりも低い上記金型に対する接着性をもち、かつ上記架橋の際に除去される請求項(10)記載の方法。

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

本発明は、生物的タンパクポリマーから可撓性コンタクトレンズを製造する方法に関し、該方法では該タンパクポリマーを水和してヒドロゲルを作製し、所定量の該ヒドロゲルを、相互に閉じられた後に最終的なレンズの表面状態をもつ三次元形状を画成する少なくとも2つの部分をもつ金型(mold)のキャビティ内に閉じ込め、該ヒドロゲルを50°C以上の温度にて液化し、次いで該金型内で冷却することによりゲル化し、その後該ゲルを架橋剤と接触させることによって架橋する。

(従来の技術)

特許EP-A-0 011 523号は植物または動物由来の天然タンパクポリマー、特にゼラチンの名で知られる型のものを開示しており、これらは分子量10,000~100,000を有し、水で膨潤してヒドロゲルを形成し、水和率0.3~10を有している。

これら天然タンパクポリマーの使用は、0.5~15重量%のタンパクまたはタンパク混合物を含むヒドロゲル(通常溶液と呼ばれる)を、水または水性溶液で膨潤することにより形成し、次いで該ヒドロゲルを60°±5°Cに加熱して均一かつ透明にし、pHを約3.5~5.5の範囲に調整することを含む。場合によっては硬化剤、例えばアンモニア性鉄明礬を加えて該ヒドロゲルの安定性を改良することも可能である。この後、上記温度に保たれた該ヒドロゲルにホルマリン(ホルムアルデヒドの37%溶液)などの架橋剤を、0.5~15重量%の量で加え、該液化ヒドロゲルを適当な金型中で架橋が完了するまで注型し、モルドから取り出したレンズを空気中で、35°C以下の温度にて含水率が10%以下となるまで乾燥する。

このレンズが着色されている場合には、酸化剤、例えば過酸化水素などによって漂白することが可能である。

特許FR-A-2,586,703号は、同様にコンタクトレンズの調整に適した、ゲル化された胎盤コラーゲンの抽出法

を開示しており、このコラーゲンはIV型コラーゲンに富むものである。この方法の実施はEP-A-0 011 523号のヒドロゲルの使用法に極めて類似している。しかし、コラーゲンのヒドロゲルはゼラチンのヒドロゲルよりも極めて低い温度にて液化する。

天然タンパクヒドロゲルを使用することの本質的な利点の一つは、このものの生体適合性にあり、このことは着用者に受容される上で決定的な点であることに注意すべきである。この観点から、ヒトまたは動物の胎盤由来のコラーゲンは、この点に関する限り、夫々ヒトまたは動物の器官に対して、考えられる種類の中でも極めて顯著な生体適合性を示す。勿論、コンタクトレンズ用途に対しても、ヒト胎盤由来のコラーゲンは好ましく使用される。

特許FR-A-2,565,160号は特許EP-A-0 011 523号に規定された類のタンパクポリマー製の可撓性コンタクトレンズの製法を開示しており、この方法によればタンパクポリマーのヒドロゲルを2つの部材からなる金型中に、約60~80°Cの液化温度にて導入し、そこで該ヒドロゲルを成形し、金型を冷却してゲル化させ、金型からレンズを取り出し該ゲル化したヒドロゲルの分解を起こさないように選ばれた溶媒混合物と接触させ(この混合物は特にアルデヒドなどの架橋剤を含む)、該架橋剤をゲル化されかつ不溶化されたヒドロゲル中に拡散させていく。この後、レンズを洗浄し、次いで保存用溶液中に入れる。

特許FR-A-2,565,160号の方法(ここではレンズを、金型の冷却による単なるヒドロゲルのゲル化によって形成している)が、成型前にヒドロゲルに架橋剤を加えているEP-A-0 011 523号の方法におけるよりも著しく長い成型前のヒドロゲルの“ポットライフ”を可能とすることが認められる。物品に成型するべき混合物の“ポットライフ”とは該混合物の調製から、薦合が早すぎて成型ができない時点までに経過する時間を意味するものと理解される。

しかしながら、成型温度の下でヒドロゲルを長時間維持することによりいくつかの欠点が生ずる。即ち、成型温度においては、タンパクポリマーの分解速度は無視できず、ヒドロゲルのレオロジー特性の変更を伴い、成型に影響を及ぼし、また最終製品としてのコンタクトレンズの分解を速める恐れがある。更に、成型温度において、ヒドロゲルの構成成分の水の蒸発が顯著となり、その間ヒドロゲルの粘度は含水量の関数として急速に変化する。即ち、成型特性は該ヒドロゲルの粘度に大きく左右される。勿論成型特性並びに金型に導入するヒドロゲルの量の再現性と無関係に、成型温度を下げてヒドロゲルの蒸発速度を下げるとは不可能である。モルド内に導入するヒドロゲルの量に関連して、これは滴下した液滴の数により決定され、かつ一滴の質量は該ヒドロゲルの表面張力の関数であり、これは温度と共に急激に変化す

ることに気付くであろう。

(発明が解決しようとする課題)

これらの諸欠点を解消するために、本発明は生物学的タンパクポリマーからの可撓性コンタクトレンズの製法を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

本発明の可撓性コンタクトレンズの生物学的タンパクポリマーからの製法は、上記タンパクポリマーを水和することによりヒドロゲルを形成し、次いでレンズプレフォームを該ヒドロゲルから室温～該ポリマーの液化温度の範囲内の温度にて形成し、次にこのプレフォームを低換失の誘電材料製の金型内に配置し（ここで、該金型は少なくとも2つの部材からなり、これらは一緒に締結された際にレンズの三次元形状と完成レンズの表面状態を形成する）、次いで該金型に周波数 10^8 ～ 10^{10} Hzの電磁場を照射することにより該ヒドロゲルを液化し、該金型の上記部材と一緒に締結し、次いで該ヒドロゲルを、該金型の冷却によりゲル化し、次に該ヒドロゲルを架橋剤と接触させることにより架橋することを特徴とする。

極性物質、特に水を含む物質は、高周波、特に上記定義の範囲の周波数の電磁エネルギーを強く吸収することは周知である。また、金型内に閉じ込められかつ電磁場内で電磁波、照射されたヒドロゲルは、該金型自身が著しく加熱される前に液化温度まで加熱される。これは、該金型の受ける誘電損失が小さいこと並びに加熱されるヒドロゲルと金型との間の熱拡散が比較的小さいことによる。かくして、電磁場照射の停止後即座に、ヒドロゲルは金型の部材との接触により冷却され、更にこの金型を閉じると該ヒドロゲルは該金型の壁に押圧され、その結果該ヒドロゲルと金型との間の接觸状態が改善される。こうして、コンタクトレンズの成型工程中、該ヒドロゲルは極めて短時間の間のみ液化温度にもたらされるにすぎず、その結果その組成並びに諸特性は一ロットのコンタクトレンズの製造中ほんのわずかに変化するにすぎない。

更に、製造サイクル中の金型温度の変動は周囲温度近傍の比較的狭い限られた範囲内にあり、特に最高温度は高くない。このため（例えば、内部応力の解放による）金型の形状の不可逆的な変化は殆どない。このことは好ましい。というのは、コンタクトレンズの製造を良好に実施するのに必要とされる厳密な寸法許容度を与えるからである。

液化工程中に急激な温度変化を受ける該ヒドロゲルの挙動のヒステリシスおよび異方性の恐れがあるにも拘らず、金型から取出したレンズは優れた寸法、機械並びに光学的諸特性を示すことが認められる。

可撓性コンタクトレンズ用金型内での、高周波照射によりポリマーの架橋が誘起されることが從来提案されており、例えば特許FR-A-2,477,059号はアクリル系モノマーまたはグラフト化ビニルモノマーの架橋を開示して

いる。しかしながら、これは、誘電損失による熱の適用に係り、その目的は本発明の目的とは全く異なる。

事実、直ぐ前で引用した特許によれば、重合性材料は金型内に投入する前に熱に対して敏感な重合用触媒を含まなければならず、このことは当然のことながら該混合物のポットライフを制限する。その上、重合を良好に行うためには、少なくとも1時間の照射を行って加熱の危険性を排除する必要がある。これとは逆に、本発明によれば、この加熱は一時的に該ヒドロゲルを、優れた表面状態および最終的な形状を得るに適した流動性を付与することを目的とするものである。典型的にこの加熱は1/2分程度である。更に、この、照射は何等発熱現象を伴わず、結果として制御可能性を保。

好ましくは電磁場の周波数は約2.45GHzであり、これは加熱用電磁波エネルギーおよびその利用に適したスペクトルバンド内にある。ここで発振器は容易に入手できる。

液化温度は、好ましくは当技術の現状においてヒドロゲルの成型用の実際上の範囲内、例えば50～80°Cの範囲内にある。

好ましいタンパクポリマーは、例えばEP-A-0,011,523号によるゼラチン型のもの、あるいはFR-A-2,586,703号によるIV型コラーゲンに富むものなどである。ゼラチン系のポリマーの液化温度は、一般に70～80°Cにより、一方コラーゲン系のポリマーの液化温度はむしろ50～60°Cにある。

電磁場の強度は、液化温度が5～45秒、より好ましくは10～30秒の照射時間で達成し得るような値に調節されることが好ましい。

温度は、レンズか極めて小さな質量をもち、かつ加熱の際の環境の理由から直接測定することはできない。従って、成型の再現性は加熱、電磁波強度およびその照射時間などの予備実験により定められる諸ファクタに厳密に依存する。

ヒドロゲルの加熱を厳密に断熱的に行う場合、液化温度は、金型内に閉じ込められたヒドロゲルが所定のエネルギーを吸収した際に得られ、更に金型の温度は殆ど変化せず、かつ金型を閉じた後の冷却は最適の条件下で達成されるであろう。これが、加熱の最大時間を規定したことの理由である。

しかし、加熱時間が短かければ短い程、加熱時間の正確な再現は困難になる。従って、加熱時間の下限を設定することが有利である。その上、ヒドロゲル損失のファクタは、多くの物質におけると同様に、温度と共に大きくなり、また加熱時間を減ずる目的で著しく高いエネルギー密度を用いると、局所的な過熱を生ずる恐れがある。ペースト状のコンシスティンシーをもつヒドロゲルで作られた上記プレフォームは有効領域を取囲む薄いフランジ部分を含み、該プレフォームの質量は、従って最終的なレンズの重量よりも20～40%大きい。このフランジ部分

は脆いプレフォームの取扱いを容易にし、かつ成型の際に除去される。

特に、レンズの最大の厚さ近傍の厚さをもつヒドロゲルの板を形成し、プレフォームを構成する円形部分をこの板から切出すことができる。

また、最終的なレンズの体積にはほぼ等しい体積のプレフォームを形成し、該プレフォームの重量を最終的なレンズの重量よりも2～4%だけ大きくすることも可能である。

従って、このプレフォームの取扱いは極めて微妙であるが、物質の損失は著しく低下する。

該フォームの面の少なくとも一方に、その周辺全体に亘り該プレフォームから突出する合成ポリマー薄膜を設けることにより、該プレフォームの取扱いを容易なものとすることができる。この薄膜はタンパクポリマーよりも金型に対してより小さい密着性を呈し、かつ架橋の際に除去される。

（実施例）

本発明の特徴並びに利点は、実施例と関連して以下に述べられる記載から更に明らかとなろう。

使用する金型は古典的なもので、例えば特許EP-0,003,695号に記載された型のものであり、本質的に凹部材および凸部材を有し、これらの間で、所定の曲率半径をもつコンタクトレンズの形状を画成する。凹部材の縁部は円錐台形状であって、レンズ縁部の傾斜面を画成し、その周辺部は角ばっていて、レンズ材料の周辺部過剰部を切除できるようになっている。

金型の一方の部材に関連するスカートシステムは金型のもう一つの部材に関連した円筒状の領域にすり合せ係合される。レンズの形状を画成するキャビティの周辺部に接触するまで金型部材の一方を他方に押圧することにより、金型は閉じられて、レンズはその中に密に閉じ込められる。

この金型は低誘電損失の誘電体、特にポリアミド〔商標リルサン (RILSAN) 〕射出成形ポリカーボネートまたはポリプロピレン製である。

成形および結晶操作に対し、プレフォームを金型の一方の部材上に載せ、次いで押付けることなしにもう一方の部材を該プレフォーム上に嵌合する。次いで、これら金型部材をポータブルな水圧または空気圧プレスのプレート間に設置する。ここで該プレスは全体が低損失の誘電体で作られてある。このプレスをマイクロ波炉に入れ、操作パラメータを調製し、所定時間に亘り電磁エネルギーを印加する。加熱の終了時点で、流体圧を該プレスに掛けて金型を密閉する。

変法として、金型を、低損失の誘電体製の2枚の板からなる組立体内、即ち該板間に設置する。加熱後、組立体の板間に何らかの圧を印加して金型を密閉する。

この後、金型を4°Cに冷却された窓内に入れて、金型からレンズを取出すのに十分に堅固なコンシステムシー

となるように該ヒドロゲルをゲル化させ、次いで架橋剤と接触させることにより、例えばER-A-2,565,160号に記載の方法に従って架橋する。また、これは気相中で架橋することもできる。

成型以後の操作は公知であり、従ってその詳細な記載は不要であることに注意すべきである。

実施例1 ゼラチンのヒドロゲルの調製

脱イオン水400ml中で、100gの粉末ゼラチンを膨潤させた。この膨潤は2～11時間行った。（分子量=約50,000；タンパク光=225）。次いで、この混合物をホモジナイズしつつ60°C±5°Cにて30分間保つ。ペースト状のコンシステムシーをもつ生成ヒドロゲルはモールド内でプレフォームに成形する。

このサンプルにつき液化温度を測定したところ、70～80°Cであった。

このテスト中、2種のプレフォームを用いた。

2種のプレフォームの一方は最終的なレンズの形状に一致する中心領域および厚さ約0.3mmの環状フランジ部を有し、これらはプレフォームの形状にはほぼ対応する形状の金型内に、最終的なレンズの重量よりも20～40%、平均30%過剰のヒドロゲルを注入することによって得られる。

他の型のプレフォームは最終的なレンズの形状に実質的に同じもので構成され、最終的なレンズの金型と同様な金型内に該最終レンズの重量よりも2～4%、平均して3%過剰のヒドロゲルを注入した。

かくして得たプレフォームは金型から取出した後、即座に使用できる。あるいは、これらは溶接または接着された密封用フィルムで覆われたポリマー材料製の板の小孔内に減圧下で配置する。また、これらを約4°Cで保存する。かくして包装されたプレフォームは、脱水和に対する保護状態で保存される。

勿論、膨潤水にpH安定化剤およびゲル化能の安定化剤を加えることができる。例えば、4gのアンモニア性鉄明ばんを加えることができる。

実施例2 レンズの成型

実施例1に従って調製したプレフォームを、既に述べたように、最終レンズ用モールド内に入れ、同様に既に述べたように、これら金型をポータブルプレスの板間に配置する。このプレスおよび装着されたモールドを周波数2.45GHzのマイクロ波炉内に入れる。

この炉を、500Wの電磁出力を放出するように調節する。また、この出力を30秒間該金型に印加する。

照射の終了後、該プレスに流体圧を印加して、金型を閉じる。次いで、これらを炉から取出し、約4°Cに冷却された窓内にいれる。

金型全体の温度が4°Cとなったら、レンズを注意して金型から取出し、次いでER-A-2,565,160号に記載のように架橋する。

実施例3 レンズの成型

実施例1に従って調製したプレフォームを金型内に入れ、これら金型をプレスに設置し、この全体を実施例2におけるようにマイクロ波炉内に入れた。出力を700Wに調節し、加熱時間は5~20秒の間で段階的に変えた。最良の結果は15秒で得られた。レンズを実施例2と同様にプレスし、冷却しつつ架橋した。

実施例4 コラーゲンのヒドロゲルの調製
FR-A-2,586,703号の教示に従って調製したIV型コラーゲンに富むヒト胎盤由来のコラーゲンを繊維状に乾燥したものとして得た。15gのコラーゲン粉末を85mlの生理塩水(9g/lのNaClを含む脱イオン水)中で2~15時間膨潤する。膨潤後、該混合物を、ホモジナイズしつつ、温度20~45°C、典型的には30°Cにて30分維持する。得られた透明なヒドロゲルを平坦な板上に注ぎ、スクレーパーでのばして正確な厚さ0.5mmの膜を形成する。液化温度は50~60°Cの範囲内にある。

次いで、この板を約4°Cに冷却した窓内に入れる。これが実質的に平衡温度に達したら、ゲル化したヒドロゲルの板を剥ぎ取り、次にこれらのプレフォームをこの板内で切断し、径15~20mmの円板状の製品を得る。この場合も、得られた板はコンタクトレンズの成型のためにそのまま使用でき、あるいは接着されたフィルムで覆われ、かつ4°Cに保たれた板の小孔内で、減圧下で保存できる。

実施例5 コラーゲン製レンズの成型

実施例4に従って得たプレフォームを、実施例2および3と同一の条件下で、金型内に入れ、これらをプレスの板間に設置する。

周波数2.45GHzの印加磁場出力は500Wであった。加熱時間は5~30秒の範囲内で段階的に変化させたが、最良の結果は約20秒の、照射により得られた。

製造工程の完了後に得られたレンズは極めて良好な生物

学的許容度を示した。

金型にヒドロゲルを注入する前に金型を予熱加熱せず、しかもヒドロゲルの液化のための加熱により金型温度を殆ど上昇させない本発明の方法においては、金型は最低4°Cおよび最大35°C以下の温度サイクルにかけられる。この条件内では、金型その形状の不可逆的変化を全く受けず、特に内部応力の解放による変化を受けない。かくして、本発明の方法は完成レンズの三次元形状の全く正確な決定を可能とし、しかも金型の耐用寿命を延長できる。

しかしながら、最終的形状にあるレンズの金型からの取出しから架橋の実施までの間の操作は依然として微妙なものである。というのは架橋前のヒドロゲルは脆弱であり、かつレンズ表面が変形もしくは腐食されないように細心の注意が必要とされるからである。

かくして、プレフォーム、好ましくはその体積が後の最終レンズの体積と実質的に等しいプレフォームは、その一面または両面において周辺上に突出して配置された合成ポリマーのフィルムを備えることができる。この合成ポリマーは、例えばポリビニルアルコールであり得る。このものの取付けは溶媒に溶したポリマーを吹付けることにより行うことができ、この堆積フィルムの厚さは5~50μmの範囲内にある。

このフィルムは、ヒドロゲルの液化操作中の金型との接触から該レンズの光学表面を保護し、かつレンズを金型から取出す際に該表面を保護する。というのは、このフィルムの接着はヒドロゲルに対するよりも金型に対して極めて弱いからである。その上、このフィルムは架橋によって消失する。例えば架橋前に除去され、あるいは架橋剤を含む媒質中に溶解してしまう。

勿論、本発明は上記実施例により何等制限されず、本発明の特許請求の範囲に含まれるあらゆる変更を包括する。